

# Aspectos clínicos y comportamiento inmunológico del paciente con fiebre por dengue en Tamaulipas

Rodolfo Torre Cantú,<sup>1</sup> Américo Villarreal Anaya,<sup>2</sup> Patricia Montalvo Montelongo,<sup>2</sup> Jacob Rosales Velázquez,<sup>2</sup> Rocío Isabel Camacho Ramírez,<sup>3</sup> Norma Alicia Villarreal Reyes,<sup>4</sup> Ana María Cortés Calderón,<sup>4</sup> Regina Brussolo Ceballos,<sup>4</sup> Francisca Navarro Márquez,<sup>5</sup> Ricardo Ávila Reyes<sup>5</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La fiebre por dengue es causada por cualquiera de los cuatro serotipos de virus de la familia *Flaviviridae*; la expresión clínica se manifiesta de manera e intensidad variable. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal de los casos de dengue clásico en pacientes con dengue clásico y que cumplieran con los criterios de enfermedad febril y que se acompañara con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, exantema y manifestaciones hemorrágicas. A todos los casos se les tomó una muestra de sangre para efectuarles una prueba de anticuerpos IgM de captura para dengue por el método de ELISA Pan-Bio™. **Resultados:** Se incluyeron 368 casos, de los cuales el 65% fue del género femenino y el 35% del masculino. El promedio para la edad fue de 29 años con un mínimo de un año y un máximo de 78. Las manifestaciones clínicas fueron: fiebre en el 100% de los casos, cefalea en el 96%, artralgias en el 91% y mialgias en el 90%. El comportamiento serológico de IgM resultó negativo en un 54%, positivo en el 42% e indeterminado en un 4%. Ninguno de los casos, al momento del estudio, presentó manifestaciones hemorrágicas. **Discusión:** El dengue es una enfermedad viral que puede tener un comportamiento subclínico o una manifestación clínica moderada a severa, incluso causar la muerte. Sin embargo, existe un subregistro por la dificultad en su confirmación serológica y termina diagnosticándose como dengue clásico, por lo que es necesario replantear su diagnóstico.

**Palabras clave:** Dengue, dengue clásico, enfermedad febril.

## ABSTRACT

**Introduction:** The fever by dengue is caused by anyone of the four serum types of the family Flaviviridae, its clinical expression is of variable intensity. **Material and methods:** An observational, descriptive, prospective and cross-sectional study was made of the cases of classic dengue in patients with classic dengue and that fulfilled the criteria of febrile disease and that it was accompanied with two or more of the following manifestations: headache, pain ocular, joint and muscle pain, exanthema and bleedings manifestations. To all the cases a blood sample was taken them to carry out a test to him of IgM antibodies of capture for dengue by the method of ELISA Pan-Bio™. **Results:** 368 cases are included of which 65% were of the female and 35% of the male. The average for the age was of 29 years with a minimum of a year of age and a maximum of 78 years. The clinical manifestations in all the cases were fever (100%), followed of headache (96%), joint (91%), and muscular pain (90%). The serologic of IgM was negative in a 54%, positive in 42% and undetermined in 4%. No one of the cases at the time of the study developed bleeding manifestations. **Conclusions:** Dengue is a viral disease that can have a subclinical behaviour, to moderate clinical manifestations or severe, to even cause the death. Nevertheless by different causes it maintains a subregistry by the difficulty in its serologic confirmation and ends up diagnosing itself as classic dengue reason why is necessary to reframe its diagnosis.

**Key words:** Dengue, classic dengue, febrile disease.

<sup>1</sup> Secretario de Salud y Director del Organismo Público Descentralizado, Servicios de Salud de Tamaulipas.

<sup>2</sup> Subsecretaría de Calidad y Atención Hospitalaria.

<sup>3</sup> Departamento de Epidemiología, Hospital Infantil de Tamaulipas.

<sup>4</sup> Laboratorio Estatal de Tamaulipas.

<sup>5</sup> Departamento Estatal de Enseñanza en Postgrado e Investigación.

Correspondencia:

Dr. Ricardo Ávila Reyes. Departamento Estatal de Enseñanza en Postgrado e Investigación. Servicios de Salud de Tamaulipas. Palacio Federal 4º Piso. 8 Morelos y Matamoros S/N 87000. Ciudad Victoria, Tamaulipas.

## INTRODUCCIÓN

La fiebre por dengue es la enfermedad viral por arbovirus más común del mundo y México no es la excepción. Es causada por cualquiera de los cuatro serotipos de la familia *Flaviviridae* (Den-1, Den-2, Den-3 y Den-4). Su incubación es en promedio 5 a 7 días, aunque puede ser de 3 a 21 días. El vector más importante es el *Aedes aegypti*.<sup>1</sup>

La expresión clínica de dengue se manifiesta de manera e intensidad variable en relación a los factores del huésped y determinadas características de la cepa viral. El espectro clínico de la enfermedad incluye desde cuadros asintomáticos hasta las formas severas y hemorrágicas con signos y síntomas específicos para cada estado clínico.<sup>1,2</sup>

La clasificación de casos establece que un caso probable de dengue es el paciente con enfermedad febril aguda, con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgias, artralgias, exantema, manifestaciones hemorrágicas y datos serológicos de apoyo (un título recíproco de anticuerpos de inhibición de hemaglutinación IH de 1.280 o un título equivalente de IgG determinado mediante ELISA o una prueba positiva de anticuerpos IgM contra uno o varios antígenos de virus del dengue en una sola muestra de suero de fase aguda tardía o de convalecencia); o bien, una aparición en el mismo lugar y al mismo tiempo, de otros casos confirmados de dengue ( criterio epidemiológico).<sup>1,2</sup>

Previo a la trigésima semana epidemiológica del año 2005, en el estado de Tamaulipas se iniciaron las primeras notificaciones de casos de dengue, clasificados clínicamente, así como sus respectivas confirmaciones, por lo cual se decidió llevar a cabo un estudio de tipo epidemiológico para determinar el comportamiento clínico e inmunológico de los casos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se planeó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal de los casos de dengue clásico de la Jurisdicción Sanitaria No. I de Cd. Victoria y No. VI de Cd. Mante, ambos municipios de Tamaulipas. La obtención de los casos fue por muestreo de casos consecutivos de los individuos que cumplieron con los criterios de selección, los cuales fueron tener enfermedad febril y que se acompañara con dos o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retroorbitario, mialgias,

artralgias, exantema y manifestaciones hemorrágicas. Para la obtención de la muestra representativa de los individuos por el tipo de estudio descriptivo se utilizó la fórmula:<sup>3</sup>  $n = Z\alpha^2 PQ/d^2$ , donde se consideró a  $Z\alpha$  con un nivel de confianza del 95%, la proporción o prevalencia de dengue en el estado correspondió a un 40% de acuerdo a la literatura<sup>4</sup> y para  $d$  se tomó un valor de 0.05. Se obtuvo un valor de 368 individuos a estudiar, a los cuales se les determinó su edad, género, localidad y manifestaciones clínicas desarrolladas.

A todos los casos, al octavo día de haber iniciado su sintomatología, se les tomó una muestra de sangre para efectuarles una prueba de anticuerpos IgM de captura para dengue por el método de ELISA Pan-Bio™ y se procesó en el Laboratorio Estatal de Tamaulipas. A los casos que resultaran positivos, se les consideraría como casos confirmados de fiebre por dengue.

Se usó el paquete estadístico SPSS V.12™ empleando medidas de tendencia central y estadística no paramétrica para el análisis de los resultados.

## RESULTADOS

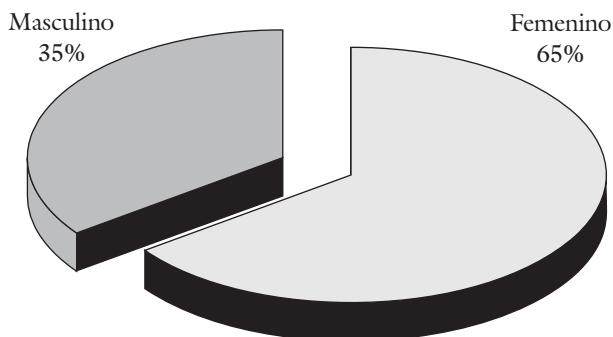
Del total de los 368 casos, el 65% (238) fue del género femenino y el 35% (130) del masculino (*Figura 1*). El promedio para la edad fue de 29 años, con un mínimo de un año y un máximo de 78, con presentación bimodal de 10 y 37 años.

Las manifestaciones clínicas fueron: fiebre (100%), cefalea (96%), artralgias (91%) y mialgias (90%) (*Figura 2*).

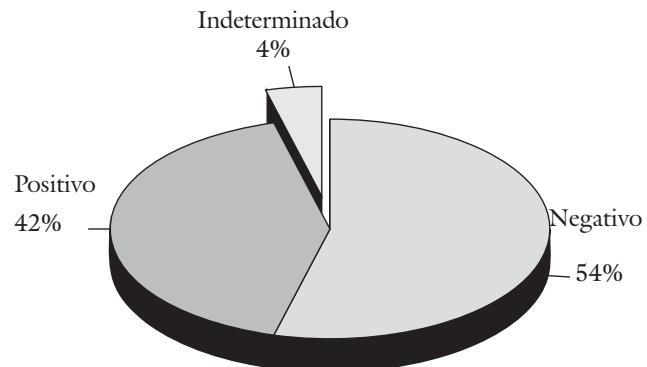
El comportamiento serológico de IgM resultó negativo en un 54% (199), positivo en el 42% (155) e indeterminado en un 4% (14) (*Figura 3*).

De los 213 casos que no resultaron positivos a la prueba de IgM de captura (199 negativos y 14 indeterminados), se seleccionaron 56 pacientes que cumplieran, además de fiebre, con cuatro signos clínicos positivos; se les determinó una segunda prueba de IgG de captura por el método de ELISA Pan-Bio™. Dicha prueba se efectuó de la misma muestra que se tomó al octavo día de iniciados los síntomas. En este subgrupo, 29 casos resultaron negativos y 27 positivos a IgG; por tanto, el total de pacientes confirmados inmunológicamente fueron 182 positivos (49%) y 186 negativos (51%) (*Figura 4*). Al momento del estudio, ninguno de los casos presentó manifestaciones hemorrágicas.

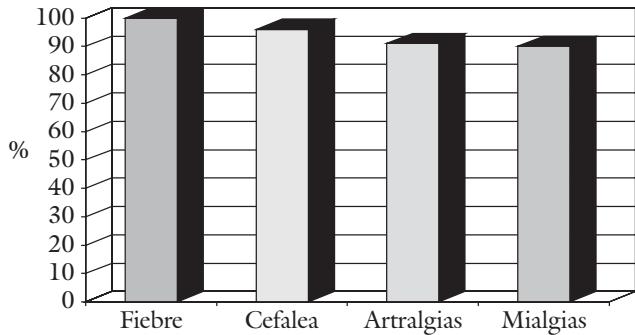
El 63% (230) de los casos fueron de la Jurisdicción Sanitaria No. I de Cd. Victoria y el 37% (138) de la Jurisdicción Sanitaria No. VI de Cd. Mante.



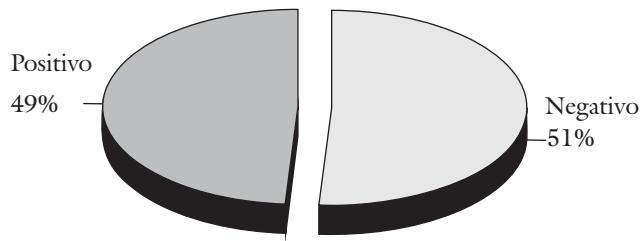
**Figura 1.** Presentación del dengue en cuanto al género.



**Figura 3.** Resultado inmunológico a IgM de captura.



**Figura 2.** Manifestaciones clínicas de mayor frecuencia de presentación.



**Figura 4.** Resultado inmunológico final.

## DISCUSIÓN

La distribución geográfica del dengue es predominantemente en áreas costeras, hacia la zona meridional del país y en Tamaulipas se hace la referencia de una morbilidad por dengue del 40%.<sup>4</sup>

El presente estudio se llevó a cabo en comunidades que no son propiamente costeras, pero pertenecen a un estado con una franja costera muy amplia; en Cd. Mante se detectaron los primeros casos, posteriormente en Cd. Victoria, lo que motivó la realización del presente trabajo, ya que dentro de los procedimientos específicos para la vigilancia del dengue clásico está el demostrar la presencia de la enfermedad e identificar su caracterización epidemiológica.<sup>4</sup>

En nuestro estudio el dengue clásico mostró una predisposición mayor a presentarse en el género femenino (65%), dato no encontrado en la literatura revisada, ya que sólo se hace referencia que afecta principalmente a los niños y la fiebre hemorrágica por dengue

se observa frecuentemente en menores de 15 años.<sup>5,6</sup> Consideramos que lo anterior se explica porque el trasmisor es doméstico y sus hábitos de ataque son matutino y vespertino, lo que, aunado a los quehaceres de la mujer, hace propicio que ella sea afectada mayormente.

En relación a las manifestaciones clínicas, todos los casos presentaron fiebre; los síntomas y signos subsecuentes de mayor a menor presentación fueron: cefalea, artralgias, mialgias, dolor retroocular y exantema. A este respecto se considera que las manifestaciones clínicas pueden ser desde asintomáticas hasta desarrollar cuadros hemorrágicos severos. Los menores de edad pueden presentar fiebre indiferenciada con o sin exantema, pero los adolescentes y adultos pueden desarrollar cuadros clínicos con fiebre elevada, cefalea, mialgias, artralgias, exantema y dolor retroocular.<sup>1,7</sup>

Se establece que la expresión clínica se manifiesta en diversas formas, dependiendo en gran medida de factores propios del huésped, aunque también pueden

influir factores del virus, siendo conocido que cualquiera de los cuatro serotipos, tras un periodo de incubación, causan la sintomatología y que los serotipos 2 y 3 son los que han causado más epidemias con mayor cantidad de casos graves y de mayor letalidad.<sup>4</sup> En el presente estudio en más del 90% se presentó cefalea, artralgias y mialgias que, aunado a la fiebre, establecían los criterios clínicos de fiebre por dengue.

Respecto al comportamiento serológico se detectó por IgM un 42%, pasando a ser estos los casos confirmados. Posteriormente se seleccionó a un grupo de pacientes con IgM negativo para que se les efectuara el IgG para dengue, cumpliendo con cuatro datos clínicos positivos, además de fiebre. La razón que explica porqué sólo a este grupo de pacientes se les realizará este estudio, fue porque en esa época se contaba con un número limitado de reactivos de IgG, ya que la intención fue demostrar la positividad a dengue en quienes tuvieran negatividad serológica a IgM, pero con la expresión clínica al máximo. Ahora bien, de este grupo de pacientes (56 casos), un 50% dio positivo a la prueba de IgG de captura, elevando la cifra de un 42% a un 49% de casos confirmados.

Aunque el marcador de IgM es el más utilizado para detectar la enfermedad de dengue, se ha referido que en algunos casos no primarios de dengue se produce un nivel bajo o indetectable de IgM en la fase aguda de la enfermedad y la respuesta a IgM puede ser lenta o tiene un periodo corto para su positividad, por lo que se recomienda hacer conjuntamente la prueba de IgG, ya que esta última da a conocer que hay una enfermedad actual, pudiendo ser secundaria y no precisamente una infección primaria.<sup>8</sup> En el presente estudio, de los 213 pacientes que resultaron negativos o indeterminados, a 56 se les logró realizar el IgG, de los cuales 27 fueron positivos, quedando 157 sin poder realizárselos IgG. El cuestionamiento es cuántos de estos últimos pudieran haber sido positivos a IgG que incrementaran el 49% de los casos confirmados. El razonamiento es por lo siguiente: respecto a las definiciones establecidas, se da por confirmado un caso cuando se muestren titulaciones de inhibición de hemaglutinación (IH) o IgM o IgG positivos a dengue,<sup>1,2</sup> y no se da por confirmado aquel caso que no tenga positivo lo anterior. Los clínicos comprendemos que se debe tener la confirmación serológica de los casos, sin embargo, nos inquieta aclarar aquellos casos en los que se presenta una sintomatología florida y no pueden ser confirmados, aunque cuentan con toda la expresión clínica de

fiebre, incluso con manifestaciones hemorrágicas y hasta en fase de choque y cuyos resultados inmunológicos no fueron positivos; por tanto, tal caso no se acepta como un caso confirmado de dengue. Ahora bien, creemos que la información puede estar sesgada en los reportes nacionales epidemiológicos por los casos seronegativos mencionados. Como clínicos nos preguntamos si un paciente fue negativo en las pruebas para dengue y también lo fuese en estudios para *encefalitis japonesa*, leptospirosis, etc, entonces cuál fue el diagnóstico final del paciente. Esta pregunta no sólo se la hace el clínico, sino también la hace el propio paciente o su familiar, en especial cuando la evolución es de gravedad.

La disposición de que los casos de dengue, para ser considerados como confirmados, deben ser positivos inmunológicamente da por resultado que haya un subregistro de la prevalencia reportada de dengue, lo que redunda en un bajo poder adquisitivo de insumos federales en una entidad para afrontar tal enfermedad. Esta disposición deja de lado el criterio epidemiológico, señalado por Méndez-Galván J. y cols.<sup>1</sup> y Martínez Torres E.<sup>2</sup> quienes mencionan que una forma alternativa de hacer el diagnóstico de dengue es cuando se presenta una aparición en el mismo lugar y al mismo tiempo, de otros casos confirmados de dengue.

Por otro lado, se ha referido que el punto inicial de la vigilancia epidemiológica es demostrar que existe la enfermedad,<sup>4</sup> mas con lo anterior no se logaría tal fin. No obstante, se menciona que para demostrar la presencia de la enfermedad es necesario demostrar la etiología de los cuadros clínicos que cumplan con los criterios de la definición operacional del dengue, consistente en que el paciente debe presentar fiebre, cefalea, mialgias y artralgias; así mismo la confirmación a través de estudios serológicos en una parte de los pacientes de al menos un 10% como propone Montesano-Castellano y cols. ya que consideran que, en caso de brote o epidemia, cuando se cumpla con el criterio epidemiológico sería suficiente y se podría ahorrar el costo del estudio de laboratorio, lo cual nos parece acertado. Pudiera plantearse como un acuerdo a lo que señaló el autor mencionado<sup>4</sup> por lo que una vez que se confirma que los cuadros clínicos o una proporción de ellos se debe al dengue, no es necesario confirmar por laboratorio el resto, por lo que se dan por confirmados con base en la definición operacional,<sup>4</sup> lo cual no parece satisfacer a los epidemiólogos. Es decir, si tenemos casos confirmados en

el mismo lugar y tiempo, o bien, una proporción de los casos como un 10% resultó positiva a IgM o IgG, no tendría caso que al resto de los pacientes con los criterios clínicos de la definición operacional se les siga tomando muestras para IgM o IgG.

En nuestro estudio se logró no sólo el 10% sino casi el 50% de positividad. No obstante, se siguió la disposición normativa de continuar con la toma de productos y realización de IgG o IgM a todos los casos sospechosos de fiebre por dengue, lo que se ve reflejado en un gasto enorme de insumos desde una jeringa hasta la adquisición del equipo ELISA Pan-Bio™. Consideramos que cuando se detecte serológicamente al 10% de los casos con dengue, se debería valorar suspender la toma rutinaria de muestras y mantener vigilados los casos clínicos de reciente aparición, ya que el resultado inmunológico no le da solución al clínico, puesto que por lo común se reporta días después de que el clínico se enfrentó a un caso clásico o un paciente con gravedad extrema, incluso alguno con un desenlace fatal y para que finalmente se refiera que no se considera como dengue porque salió negativo tanto el IgG como el IgM.

Concluimos por tanto que:

- a) Se deben replantear las definiciones para los casos de dengue con el propósito de evitar un sesgo epidemiológico en el ámbito estadístico o de prevalencia.

- b) Tener en cuenta el criterio epidemiológico, o bien, una vez detectada inmunológicamente una proporción de casos (10%), como lo refiere Montesano y cols. no es necesario confirmar por laboratorio el resto, y que se den por confirmados los casos con base en la comprobación clínica (definición operacional). Lo anterior permitiría destinar recursos a otros programas como descacharrización, fumigación o aplicación de larvicidas.
- c) En el presente estudio, la prevalencia inmunológica del dengue fue del 49%.
- d) El perfil clínico del paciente con dengue fue: fiebre, cefalea, artralgias y mialgias.

## REFERENCIAS

1. Méndez-Galván J, Gómez-Mendoza JI, Martínez-Núñez JG, Ramos-García C, Vaca-Marín MA y cols. Dengue y dengue hemorrágicos. En: *Práctica Médica Efectiva* 2002;4.
2. Martínez-Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: Aspectos clínicos. *Salud Pública Mex* 1995;Supl:29-44.
3. Hinojosa-Pérez JO. Cálculo del tamaño de la muestra. En: *El proyecto de investigación aplicado a la clínica médica*. Ed e-Libro.net 2001:62-75.
4. Montesano-Castellanos R, Ruiz-Matus C. Vigilancia epidemiológica del dengue en México. *Salud Pública Mex* 1995;37(Supl):64-76.
5. Rodríguez-Domínguez J. Las enfermedades trasmisidas por vector en México. *Rev Fac Mex UNAM* 2002;45:126-41.
6. Chávez-Tapia NC, Lizardi-Cervera J. Dengue. *Médica Sur* 2002;9:135-137.
7. Guzman MG, Kouri G. Dengue and update. *Lancet Infectious Diseases* 2001;2:33-42.
8. Cuzzubbo AJ, Vaughn DW, Nisalak A, Solomon T, Kalaynarooj S, Asskob J et al. *Journal of Clinical Virology* 2000;16:135-44.